

**Medicinal implant formed from alloy of tungsten, rhenium, osmium or molybdenum having pH dependent corrosion rate, useful e.g. for controlled drug release**

E

**Publication number:** DE19945049

**Publication date:** 2001-03-22

**Inventor:** HAUSDORF GERD (DE); NIEMEYER MATTHIAS (DE);  
PEUSTER MATTHIAS (DE); HEUBLEIN BERND (DE);  
TAI PHAN-TAN (DE)

**Applicant:** MEYER JOERG (DE); HAUSDORF GERD (DE);  
NIEMEYER MATTHIAS (DE)

**Classification:**

- international: **A61L31/02; A61L31/16; A61L31/02; A61L31/14;** (IPC1-7): A61L27/58; A61L27/04; A61L29/02

- european: A61L31/02B; A61L31/16

**Application number:** DE19991045049 19990920

**Priority number(s):** DE19991045049 19990920

**Report a data error here**

**Abstract of DE19945049**

An vivo degradable medicinal implant, selected from stents (specifically coronary, peripheral, tracheal, bile duct or esophageal stents), surgical clips, bone synthesis materials, biological matrix (foam), netting or fibers, is formed from metallic material (I) containing tungsten, rhenium, osmium or molybdenum as main alloy component. An Independent claim is included for a method for degrading an implant as above in a biosystem, by adjusting the pH of the biosystem (at least in the region of the implant) from a corrosion inhibiting value to a corrosion inducing value.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



E

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 45 049 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 L 27/58**  
A 61 L 27/04  
A 61 L 29/02

②① Aktenzeichen: 199 45 049.8  
②② Anmeldetag: 20. 9. 1999  
④③ Offenlegungstag: 22. 3. 2001

DE 199 45 049 A 1

⑦① Anmelder:  
Meyer, Jörg, 22297 Hamburg, DE; Hausdorf, Gerd,  
Prof. Dr.med., 30938 Burgwedel, DE; Niemeyer,  
Matthias, Dr.-Ing., 30163 Hannover, DE

⑦④ Vertreter:  
LENZING GERBER Patentanwälte, 40470  
Düsseldorf

⑦② Erfinder:  
Hausdorf, Gerd, Prof. Dr., 30938 Burgwedel, DE;  
Niemeyer, Matthias, Dr.-Ing., 30163 Hannover, DE;  
Peuster, Matthias, Dr., 30559 Hannover, DE;  
Heublein, Bernd, Prof. Dr., 30627 Hannover, DE; Tai,  
Phan-tan, Dr.-Ing., 30167 Hannover, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:  
DE 28 24 063 C2  
DE 197 31 021 A1

DE-OS 23 03 558  
DE 296 03 027 U1  
EP 05 20 721 A2  
EP 02 57 923 A2  
WO 99 03 515 A2

UNGETHÜM, M., WINKLER-GNIEWEK, W.:  
Toxikologie

der Metalle und Biokompatibilität metallischer  
Implantatwerkstoffe. In: Z. Orthop. 122, 1984,  
S.99-105;

DMW 1991, 116.Jg., Nr.45, S.1732;

DIELERT, E., u.a.: Die Bedeutung der legierungs-  
spezifischen Elemente Eisen, Kobalt, Chrom und  
Nickel für die aseptische Lockerung von  
Hüftgelenktotalendoprothesen. In: Z. Orthop. 121,  
1983, S.58-63;

SEMLITSCH, M., WILLERT, H.G.: Biomaterialien für  
Implantate in der orthopädischen Chirurgie. In:  
medizintechnik, 101.Jg., 3/81, S.66-69;

WINTERMANTEL, E.: Biokompatible Werkstoffe und  
Bauweisen, Springer-Verlag, 1996, S.143-162;  
JP 09140783 A., In: Patent Abstracts of Japan;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Durch Korrosion abbaubare medizinische Implantate aus Wolframlegierungen

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein in vivo abbaubares medizini-  
sches Implantat aus der Gruppe, die folgendes umfaßt:  
Stents (Koronarstents, Peripheriestents, Trachealstents,  
Gallengangstents, Ösophagusstents), chirurgische Clips,  
Osteosynthesematerial, biologische Matrix (Schaum),  
Metallgeflecht, Metallfäden, Wirkstoffdepots, aus einem  
metallischen Werkstoff, wobei der Werkstoff als Hauptle-  
gierungsbestandteil ein Metall aus der Gruppe Wolfram,  
Rhenium, Osmium, Cer, Gadolinium Molybdän enthält.  
Mit diesem Material wird in biologischen Systemen er-  
reicht, daß der korrosive Abbau durch Änderung des pH-  
Werts beeinflußt werden kann.

DE 199 45 049 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein in vivo abbaubares medizinisches Implantat aus einem metallischen Werkstoff aus der Gruppe der Implantate gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Ein derartiges Implantat ist aus der DE 197 31 021 bekannt. Bei diesen Implantaten wird praktisch mit der Implantation ein Korrosionsvorgang in Gang gesetzt, der nach einiger Zeit dazu führt, daß das Implantat zunächst mechanisch instabil und dann komplett abgebaut wird. Bei diesen Implantaten soll das Material so gewählt werden, daß die Korrosion zur Aufrechterhaltung der mechanischen Stabilität im erforderlichen Umfang langsam abläuft. Dies bedingt auch einen entsprechend langsamen Abbau des Implantatmaterials, nachdem dieses Implantat seine Aufgabe erfüllt hat. Der vollständige Abbau wird in der Praxis ein mehrfaches der Zeit benötigen, für die die mechanische Funktion aufrecht erhalten bleiben soll.

Weiter ist bekannt, sogenannte Coils als Gefäßverschlußsysteme aus einer Wolframlegierung zu fertigen, die korrodieren können. Gerade bei Gefäßverschlußsystemen ist der Abbau des Implantats nicht erwünscht, insbesondere dann nicht, wenn die Implantation nicht zu dem angestrebten Gefäßverschluß geführt hat.

Es ist deshalb Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Implantat aus der im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Gruppe dahingehend zu verbessern, daß die mechanische Stabilität des Implantats so lange wie nötig aufrechterhalten bleibt und die Korrosion nach erfüllter mechanischer Funktion einen beschleunigten Abbau des Implantats ermöglicht. Weiter ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Wirkstoffdepot zu schaffen, das eine gezielt steuerbare Wirkstofffreisetzung ermöglicht.

Diese Aufgabe wird von einer Erfindung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Weiter ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zum Abbau eines metallischen Implantats zu schaffen, das gezielt die Geschwindigkeit des korrosiven Abbaus des Implantats steuerbar macht. Diese Aufgabe wird von einem Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 7 gelöst.

Weil bei dem erfindungsgemäßen Implantat vorgesehen ist, daß der Werkstoff als Hauptlegierungsbestandteil Wolfram oder ein Metall aus der Gruppe Rhenium, Osmium, Molybdän enthält, wird das Implantat in der biologischen Umgebung, für deren Einsatz es vorgesehen ist, ein pH-Wertabhängiges Korrosionsverhalten zeigen, wobei der Übergang von einem nicht korrodierenden Zustand in einen korrodierenden Zustand bei einem für das jeweilige biologische System tolerierbaren pH-Wert liegt. Insbesondere wird der Übergang zum korrodierenden Zustand durch einen den pH-Wert im biologischen System steuernden Vorgang beeinflusst.

Im Falle des Wirkstoffdepots wird die Freisetzung des Wirkstoffs durch die Änderung des pH-Werts vom korrosionsinhibierenden Zustand in den korrosionsfördernden Zustand verstärkt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der Abbau des metallischen Implantats induziert, indem der pH-Wert des Biosystems zumindest am Ort des Implantats von einem die Korrosion inhibierenden Wert auf einen die Korrosion fördernden Wert geändert wird.

Nebenbestandteile können dabei eine Vielzahl von Elementen sein, die auch ohne Einfluß auf das Korrosionsverhalten sein können. Bei dem Implantat ist jedoch von Vorteil, wenn der Werkstoff als Nebenbestandteil ein oder mehrere Elemente aus der Gruppe der Lanthanoide, insbesondere Cer, der Actinoide, Eisen, Osmium, Tantal, Rhenium,

Gadolinium, Yttrium oder Scandium enthält. Mit diesen Legierungszusätzen kann ein gutes Korrosionsverhalten für den angestrebten Verwendungszweck erreicht werden. Dabei sind typische Zusammensetzungen so gestaltet, daß der Hauptlegierungsbestandteil in dem Werkstoff zu mehr als 75%, insbesondere 95% bis 99,5% enthalten ist und der Rest an 100% von dem wenigstens einen Nebenbestandteil gebildet ist. Eine besonders schnelle Zersetzung in einem bestimmten pH-Bereich ist möglich, wenn der Werkstoff eine kristalline Struktur mit Korngrößen von 0,5 µm bis 30 µm, insbesondere 0,5 µm bis 5 µm aufweist. Dann findet eine flächenhafte Korrosion statt. Jedoch kann bei Korngrößen von 10 µm oder mehr auch eine interkristalline Korrosion stattfinden, die zu einer Bildung von Partikeln führt, wobei diese Partikel vom Körper ausgeschieden werden können.

Vorteilhaft ist außerdem, wenn das Implantat außer dem Legierungswerkstoff metallische oder nichtmetallische Einschlüsse nach Art von Sintermetall enthält, die aus einem im wesentlichen reinen Alkali- oder Erdalkalimetall bestehen. Diese Einschlüsse können sowohl die gezielte Korrosion hinsichtlich des Beginns als auch hinsichtlich der Korrosionsgeschwindigkeit fördern. Außerdem können die dann bei der Korrosion freigesetzten Alkali- oder Erdalkalitionen physiologisch vorteilhaft wirksam werden. Eine hinsichtlich der mechanischen Stabilität bei gutem Korrosionsverhalten vorteilhafte Ausführungsform ergibt sich, wenn das Implantat einen im wesentlichen rohrförmigen Grundkörper aufweist.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß der pH-Wert des Biosystems zumindest am Ort des Implantats von einem die Korrosion inhibierenden Wert auf einen die Korrosion fördernden Wert geändert wird. Hierdurch kann, nachdem das Implantat seine mechanische Aufgabe erfüllt hat, die schnelle Korrosion gezielt beeinflusst werden.

Dabei kann vorteilhaft der pH-Wert des Biosystems im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems auf einen pH-Wert von 7,4 oder höher angehoben werden, vorzugsweise auf einen pH-Wert von mehr als 7,5 und insbesondere mehr als 7,6. Ebenso kann von Vorteil sein, wenn der pH-Wert des Biosystems im Bereich des Harnsystems oder des Gallensystems geändert wird, wobei im Harnsystem beispielsweise der pH-Wert auf über 9 angehoben oder auf Werte unter 7 abgesenkt werden kann.

Die Änderung des pH-Wertes zur Förderung der Korrosion wird vorteilhaft erreicht, indem dem Biosystem alkalisierende oder säuernde Substanzen zugeführt oder entzogen werden, insbesondere Ascorbinsäure, Natriumbicarbonat, Citrate und/oder Diuretika (z. B. Furosemid, Thiazide, Carboanhydrasehemmer).

Eine vorteilhafte Ausgestaltung des vorliegenden Verfahrens sieht vor, daß der pH-Wert des Biosystems durch Zufuhr oder Entzug von das Biosystem alkalisierenden Medikamenten, insbesondere von Schleifendiuretika, geändert wird.

Im folgenden wird ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung beschrieben.

Ein kardiovaskulärer Stent wird aus einem rohrförmigen Grundkörper aus Wolfram oder einer Wolframlegierung in an sich bekannter Weise gefertigt. Der Stent wird in ein verengtes Blutgefäß eingeführt und im Bereich der Gefäßverengung dilatiert. Dort verbleibt der Stent, bis das Gefäß erneut ausreichende Eigenstabilität gewonnen hat. Bis zu diesem Zustand wird der pH-Wert im Blut des Patienten durch regelmäßige Gabe von Ascorbinsäure auf einem Wert von < pH 7,4 gehalten. Sobald entschieden ist, daß die Stützfunktion des Stents nicht länger benötigt wird, wird die Gabe von Ascorbinsäure abgesetzt und das Blut des Patienten auf ei-

nen pH-Wert oberhalb von 7,4 alkalisiert, was durch Gabe von Diuretika erfolgt. In dem geänderten Milieu wird der Stent relativ schnell korrodieren. Es ergibt sich eine relativ schnelle Auflösung des Materials, wobei die Anordnung des Materials in dem Blutgefäß für eine schnelle Abfuhr der entstehenden Wolframpartikel oder Wolframionen führt und so verhindert, daß eine lokal toxische Konzentration entstehen kann.

Als Werkstoff wird in diesem Ausführungsbeispiel eine Legierung von 99,2% W und 0,8% Ce mit einer Korngröße von etwa 1 µm verwendet. Im menschlichen Blutstrom ergibt sich dabei eine flächenhafte Korrosion, deren Abbaugeschwindigkeit bei einem pH-Wert von 7,2 20 µm pro Jahr beträgt. Durch Anhebung des pH-Wertes auf 7,4 wird die Abbaugeschwindigkeit auf 50 µm/a gesteigert.

Bei einem zweiten Ausführungsbeispiel wird ein Wirkstoffdepot aus einer Wolframlegierung gefertigt, wobei in das Legierungsmaterial nach Art von Sintermetall Wirkstoffe mit therapeutisch wirksamen Eigenschaften eingebracht sind (Metallionen, Medikamente, mRNA, Vektoren). Das Implantat wird an einer zu behandelnden Position des Biosystems außerhalb des Blutstroms angeordnet.

Wie im vorherigen Ausführungsbeispiel wird das Biosystem durch Gabe von Ascorbinsäure oder ähnlichen Wirkstoffen zunächst auf einem relativ niedrigen pH-Wert gehalten. Sobald die Wirkstoffe benötigt werden, wird eine alkalisierende Substanz zugeführt, so daß der pH-Wert ansteigt. Die einsetzende Korrosion setzt das therapeutisch wirksame Material frei und führt, da es außerhalb des Blutstroms angeordnet ist, zu einer hohen lokalen Wirkstoffkonzentration, die therapeutisch wirksam ist, ohne das übrige Biosystem zu beeinträchtigen. Auf diese Weise können Tumore, Gefäßeinengungen durch Intimaproliferation, andere Gefäßreaktionen wie Fibrosen, aber auch Infektionen oder dergleichen durch gezielt wählbare lokale und systemische Wirkstoffdosierungen bekämpft werden.

Ähnliches gilt für Implantate in den Harnwegen oder den Gallenwegen, wobei für die Steuerung der Wirkstofffreisetzung bei diesen Anwendungsfällen ein breiteres pH-Spektrum zur Verfügung steht. Hier ist nach einem weiteren Ausführungsbeispiel vorgesehen, daß ein Harnwegsstent aus einer Legierung von 98,5% Mo mit 1,5% Tantal gefertigt ist. Dieser Stent ist bei einem pH-Wert von mehr als 2 stabil, während durch eine Änderung des pH-Wertes auf unter 2 der korrosive Abbau beschleunigt wird. Außer Tantal kommen hier Platin und Gold als Nebenbestandteile in Betracht.

Wie im ersten Ausführungsbeispiel können auch chirurgische Clips, metallisches Nahtmaterial oder dergleichen so lange stabil an ihrem Ort gehalten haben, bis sie ihre Funktion erfüllt haben. Danach kann durch gezielte Änderung des pH-Werts die Korrosion und damit die Auflösung des Materials induziert werden.

#### Patentansprüche

1. In vivo abbaubares medizinisches Implantat aus der Gruppe, die folgendes umfaßt:  
Stents (Koronarstents, Peripheriestents, Trachealstents, Gallengangsstents, Ösophagusstents), chirurgische Clips, Osteosynthesematerial, biologische Matrix (Schaum), Metallgeflecht, Metallfäden, Wirkstoffdepots, aus einem metallischen Werkstoff, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Werkstoff als Hauptlegierungsbestandteil Wolfram oder ein Metall aus der Gruppe Rhenium, Osmium, Molybdän enthält.
2. Medizinisches Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff als Nebenbestandteil ein oder mehrere Elemente aus der Gruppe enthält,

die folgendes umfaßt:

Lanthanoide, insbesondere Cer, Actinoide, Eisen, Osmium, Tantal, Platin, Gold, Rhenium, Gadolinium, Yttrium, Scandium.

3. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hauptlegierungsbestandteil in dem Werkstoff zu mehr als 75%, insbesondere 95% bis 99,5% enthalten ist der Rest an 100% von dem wenigstens einen Nebenbestandteil gebildet ist.

4. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff eine kristalline Struktur mit Korngrößen von 0,5 µm bis 30 µm, insbesondere 0,5 µm bis 5 µm aufweist.

5. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat außer dem Werkstoff metallische oder nichtmetallische Einschlüsse enthält, die aus einem im wesentlichen reinen Alkali- oder Erdalkalimetall, einem Medikament, mRNA oder einem Vektor bestehen.

6. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat einen im wesentlichen rohrförmigen Grundkörper aufweist.

7. Verfahren zum Abbau eines metallischen Implantats nach einem der vorhergehenden Ansprüche mittels Korrosion in einem Biosystem, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Biosystems zumindest am Ort des Implantats von einem die Korrosion inhibierenden Wert auf einen die Korrosion fördernden Wert geändert wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Biosystems im Bereich des Herz-Kreislaufsystems auf einen pH-Wert von 7,4 oder höher geändert wird, vorzugsweise auf einen pH-Wert von höher als 7,5 und insbesondere höher als 7,6.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Biosystems im Bereich des Harnsystems oder des Gallensystems von einem niedrigeren Wert auf einen höheren pH-Wert geändert wird.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Änderung des pH-Werts des Biosystems durch Zufuhr oder Entzug alkalisierender oder säuernder Substanzen erfolgt, insbesondere von Ascorbinsäure, Natriumbikarbonat, Citraten und/oder Diuretika.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Biosystems durch Zufuhr oder Entzug von das Biosystem alkalisierenden Medikamenten, insbesondere von Schleifendiuretika geändert wird.

- Leerseite -